

THESIS

MUNICH

1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

**Untersuchungen über den Fettstoffwechsel
bei der Fettsucht nach
Glukose- und Tolbutamidbelastung**

Roswitha Schulze-Sölde

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN FETTSTOFFWECHSEL
BEI DER FETTSUCHT NACH
GLUKOSE- UND TOLBUTAMIDBELASTUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Roswitha Schulze-Sölde
aus
Hannover

München 1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Priv.Doiz. Dr. Kurt Schwarz

Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. Dr.phil. Gustav Bodechtel

Dekan: Prof. Dr.med. Rudolf Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 5.4.1966

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Problemstellung	1
2. Untersuchungsgut	2
3. Methoden	4
4. Ergebnisse	10
5. Diskussion	20
6. Zusammenfassung	25
Literaturverzeichnis	26
Lebenslauf	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Problemstellung

Zahlreiche Arbeiten in den letzten Jahren haben den sicheren Beweis erbracht, daß enge Wechselbeziehungen zwischen Kohlenhydrat und Fettstoffwechsel bestehen (1-3). Wie wesentlich endokrine Einflüsse an den Knotenpunkten der Stoffwechselwege einwirken, zeigt besonders deutlich das "Organ" Fettgewebe, wo Hormone sowohl die Glukoseaufnahme und Utilisation, als auch die Fettsynthese und Lipolyse regulieren (4, 5).

Es ist bekannt, daß Insulin die Glukoseaufnahme und die Fettsynthese im Fettgewebe entscheidend fördert (6-9). So liegt beim Diabetes mellitus als Folge des Insulinmangels eine Störung des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels vor, die sich in Hyperglykämie und Hyperlipämie zeigt. Andererseits führt Insulin zum Abfall von Glukose und nichtveresterten Fettsäuren (NFS).

Bei der Adipositas sind Veränderungen des Fettstoffwechsels bekannt (10-14), bei welchen die erhöhten NFS im Serum durch Glukosegaben stärker abfallen als bei normalgewichtigen Personen. Von besonderem Interesse sind diejenigen Metaboliten des Fettstoffwechsels, denen eine intensive Stoffwechseldynamik, d.h. Freisetzung aus dem Fettgewebe und rasche Utilisation in der Peripherie eigen ist. Freies Glycerin und nichtveresterte Fettsäuren können durch hormonale Lipolyse innerhalb weniger Minuten mobilisiert und ebenso rasch in Organen als energieliefernde Substrate verwertet werden (15-21).

BOTTERMANN, SCHWARZ und KOPETZ haben über deutlich erhöhte Seruminsulinaktivitäten bei Patienten mit Fettsucht im Ver-

gleich zu Normalpersonen berichtet. Außerdem konnten sie bei der Fettsucht nach Stimulierung der B-Zellen des Pankreas mit Tolbutamid- bzw. Glukosegaben extrem hohe Insulinzunahmen im Serum nachweisen (22, 23).

In der vorliegenden Arbeit soll die Bedeutung dieser Befunde durch Untersuchungen des Fettstoffwechsels und seines Verhaltens nach Gaben Beta-zytotroper Substanzen bei der Fettsucht geprüft werden.

Untersuchungsgut

Es wurden je eine Gruppe von 22 normalgewichtigen und 10 übergewichtigen Probanden, die keine familiäre diabetische Belastung und keine latente diabetische Stoffwechsellaage aufwiesen, untersucht. Das Durchschnittsalter der Kontrollgruppe betrug 31 Jahre, das der Adipösen 34 Jahre, so daß eine gut vergleichbare Verteilung vorlag. Das mittlere Gewicht der Kontrollpersonen lag 1,6 % unter dem sogen. Sollgewicht (nach "Life Extension Institute of New York City") und stimmte damit praktisch überein. Das mittlere Körpergewicht der adipösen Versuchsgruppe lag + 66,6 % über dem Sollgewicht, wobei die prozentualen Schwankungen des Übergewichts zwischen + 48 % und 182 % beachtlich waren (siehe Tabelle 1).

Bei beiden Versuchsgruppen wurde jeweils eine intravenöse Tolbutamid- und Glukosebelastung nach 14stündiger Nahrungskarenz unter Grundumsatzbedingungen durchgeführt.

Die Tolbutamidgabe erfolgte als intravenöse Injektion binnen 2 Minuten mit 20 mg/kg Körpergewicht einer 5 %igen Lösung. Glukose wurde als 50 %ige Lösung intravenös innerhalb von 2 Minuten in einer Dosis von 0,33 g/kg Körpergewicht zugeführt. Die zu untersuchenden Blutproben wurden jeweils vor

den Injektionen und 10, 20, 30, 40, 60, 90 und 120 Minuten später entnommen.

Tab. 1

Alter, Größe und Gewicht der adipösen Personen.

Name	Alter Jahre	Größe cm	Gewicht kg	Übergewicht %
Ko.	32	170	133,5	105,0
Pe.	39	158	101,0	78,5
Zi.	20	155	88,1	66,4
Cz.	65	159	86,5	48,1
Mo.	47	182	143,0	98,5
We.	19	164	102,0	73,5
He.	66	171	99,5	52,6
Re.	13	157	97,3	90,0
Ba.	22	160	97,0	73,7
La.	25	168	179,0	182,0

Sollgewicht nach "Life Extension Institute
of New York City" ref. n. J.R. Geigy A.G.
Wissenschaftliche Tabellen, Basel, 1955,
S. 247.

Methoden

Zur chemischen Bestimmung der einzelnen Fettmetaboliten im Serum wurden folgende Methoden angewandt: NFS nach DOLE und MEINERTS (24), freies Glycerin nach WIELAND, modifiziert von KREUTZ (25, 26), veresterte Fettsäuren (VFS) nach RAPPORT (27).

1. Bestimmung der nichtveresterten Fettsäuren

Die NFS werden quantitativ mit Isopropylalkohol und Heptan in ein Einphasensystem extrahiert und anschließend in ein 2-Phasensystem übergeführt, in welchem heptangelöste Fettsäure und darunter eine saure wässrige Phase entstehen. Erstere wird nach Zugabe von Indikator mit Alkali aus einer REHBERGBürette bis zum gelbgrünen Farbumschlag titriert. Dabei wird N_2 in die Probe eingeleitet zur Austreibung von CO_2 und zur Durchmischung von Heptan und Indikatorphase. Die Bestimmung des Umschlagpunktes erfolgt am besten gegen einen hellen, weißen Hintergrund und bei kurzer Unterbrechung des Gasstroms.

Reagentien:

Extraktionslösung: 40 Teile Isopropylalkohol p.a. Merck
10 Teile Heptan-normal, Merck
1 Teil H_2SO_4 1n

Standardlösung: Als Standardreagens wird unkrist. Palmitinsäure (MolGew 256,42) verwandt, 50 mg/1000 ml Heptan-normal, Merck

H_2SO_4 0,018 n

NaOH 0,018 n

0,72 g NaOH werden mit CO_2 -freiem aqua bedest. auf 100 ml aufgefüllt, die die Lösung in brauner Schliffflasche unter einem $CaCO_3$ -Röhrchen aufbewahrt und der Titer vor jeder Bestimmung eingestellt.

Ausführung:

a) Proben			1 Min.
Im Erlmeyerschüttel-	2 ml Serum	}	schütteln
kolben	10 ml Extraktionslösung		
	10 Minuten stehen lassen		
	6 ml Heptan	}	schütteln
	4 ml aqua dest.		
b) Leerwert	2 ml aqua dest.		
	10 ml Extraktionslösung usw.		
c) Standard	2 ml aqua dest.	}	schütteln
	10 ml Extraktionslösung		
	10 Minuten stehen lassen		
	6 ml Standardlösung	}	schütteln
	4 ml aqua dest.		

Jede Probe wird in ein Reagensglas umgegossen und von der oberen Phase 2 x 3 ml in je ein Spitzglas mit eingeschliffenem Stopfen abpipettiert.

Indikator: 1 Teil 0,1 %ige wässr. Thymolblaulösung
9 Teile Äthylalkohol p.a. Merck

Zu dieser gelbroten Lösung wird tropfenweise 0,018 n NaOH bis zum dunklen Umschlag hinzugegeben. Anschließend pro ml Indikator 0,01 ml 0,018 n H_2SO_4 hinzugefügt bis zum Umschlag in Orangefarbtton.

Es wird jeder Probe 1 ml Indikatorlösung zugesetzt und wie oben beschrieben titriert.

Berechnung: ml NaOH Verbrauch für Standard bzw. Probe
- ml NaOH Verbrauch für den Leerwert

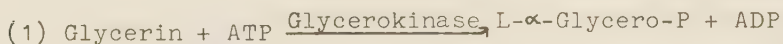
$$ml \hat{=} \frac{585 \cdot nVal}{Liter}$$

$$ml \text{ Standard} : 585 = ml \text{ Probe} : x$$

$$x = NFS \left(\frac{nVal}{1 \text{ Serum}} \right)$$

2. Bestimmung des Glycerins im Serum

Sie erfolgte in Anlehnung an das von WIELAND beschriebene optisch-enzymatische Testverfahren (25, 26). Es ist eine indirekte, zusammengesetzte Indikatorreaktion, die phosphorylierte Glycerinmenge ist der anschließend durch Dehydrierung von L- α -Glycerophosphat gebildeten DPNHmenge äquimolar. Diese wird als Konzentrationsbestimmung im Eppendorf-Photometer durchgeführt und die durch die DPNH-Bildung veränderte Lichtabsorption mittels Direktschreiber der Firma Philips bis zum Endwert der Extinctionsänderung registriert:



Das Gleichgewicht der glycerophosphatdehydrogenase (GDH)-abhängigen Reaktion wird durch das Abfangen des Dioxyacetonphosphats (DOAP) mit Hydrazin nach rechts verschoben.

Reagentien:

- a) 0,1 ml GDH (Böhringer)
0,4 ml aqua dest.
- b) 0,1 ml Glycerokinase (Böhringer)
0,7 ml 2,2 mol Ammoniumsulfatlösung
- c) 91 mg/2 ml aqua dest. 5' ATP-NaH₂·3 H₂O (MolGew 553, Böhringer)
- d) 40 mg/3 ml aqua dest. DPN (MolGew 663, Boehringer)
- e) Hydrazinpuffer:
1,5 g Glykokoll SÖRENSEN, p.a. Merck
20,8 g Hydrazinhydrat (24 %ig)
0,2 ml MgCl₂-Lösung 1 mol

auffüllen auf 100 ml, nachdem mit einigen Tropfen einer 10 n K OH-Lösung ein pH von 9,8 eingestellt wurde.

Ausführung:

Die Entnahme der Blutprobe erfolgt in NaF-enthaltende Zentrifugenröhrchen (4 mg/ml Blut). Nach sofortigem Durchmischen und Aufbewahrung im Eisbad wird scharf zentrifugiert. Die Enteiweißung von

1 ml Serum
+ 4 ml Aqua dest.

erfolgt im kochenden Wasserbad für 5 Minuten. Anschließend schwach zentrifugieren.

In die 1 cm-EPPENDORF-Cuvette wird

1,36 ml Glycokoll-Hydrazin-Puffer
0,02 ml GDH
0,05 ml ATP
0,06 ml DPN
0,5 ml des verdünnten enteiweißten Zentrifugats

gefüllt, nach gestartetem Vorlauf 0,01 ml Glycerokinase hinzugefügt und der Kurvenverlauf bis zum Endwert registriert.

Berechnung:

Bei einer Wellenlänge von 366 mμ ist der Extinktionskoeffizient für DPNH $3,3 \cdot 10^6 \text{ cm}^2 / \text{Mol}$.

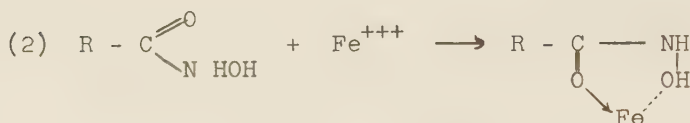
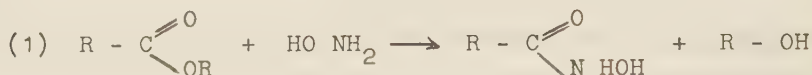
Da die Phosphorylierung von 1 Mol Glycerin mit der Bildung von 1 Mol DPNH einhergeht, ist

$$1/\mu\text{Mol Glycerin} = \frac{E_{366} \cdot \text{ml Testvolumen} \cdot 1000}{3,3}$$

Ebenso errechnet sich der abzuziehende Leerwert.

3. Die Bestimmung der Veresterten Fettsäuren

wurde nach der von M. M. RAPPORT (27) angegebenen Methode ausgeführt. Sie basiert auf der Hydroxylaminolyse der Carboxylester und anschließender Messung der mit einer Farbreaktion einhergehenden an Eisenperchlorat komplex- gebundenen Säuren.



Reagentien:

- a) Methylalkohol Merck
- b) Chloroform Merck
- c) NaH_2PO_4 -Lösung, 0,5 molar
- d) Diäthyläther Merck

e) 1 g NaOH

1,7 ml aqua dest.

32,3 ml Alk.absol.

f) 1 g H_4ClNO

1,7 ml aqua dest.

32,3 ml Alk.absolut.

Gleiche Teile von Lösung e) und f) werden gemischt, fil- triert und im Eisbad verschlossen gehalten. Sie sind täglich neu herzustellen; das Gemisch bleibt ca. 5 Stun- den verwendbar.

g) Eisen-Perchloratlösung:

0,5 g Eisen III Perchlorat (Frederick Smith Chemical Comp.
Columbus, Ohio)

487 ml 95 %igen Alkohol

13 ml 70 %ige Perchlorsäure.

Die Lösung ist in brauner Schliffflasche im Eisschrank aufzu- bewahren und für höchstens 14 Tage haltbar.

Ausführung:

1. In 50 ml-Zentrifugengläser mit eingeschliffenem Stopfen:

1 ml Serum

8,3 ml Methylalkohol kurz schütteln

8,3 ml Chloroform

1 - 2 Minuten in ein Wasserbad bei 70° , bis kleine Bläschen am Rande aufsteigen

8 ml Chloroform hinzufügen, durchschütteln.

Die Lösung wird in 50 ml-graduierte Meßzylinder mit eingeschliffenem Stopfen filtriert,

5 ml NaH_2PO_4 hinzugegeben, geschüttelt, und über Nacht oder länger stehengelassen.

2. Nach Ablesen der Extractmenge wird die obere Phase abgesaugt, 1 ml Chloroformextract (Doppelproben werden angesetzt) in ein Reagensglas pipettiert und ca. 1 Stunde bei 60° im Vakuum abgedampft.

3. Aufnahme in 3 ml Diäthyläther

0,1 ml alkalische Hydroxylaminlösung

im Wasserbad bei 65° ca. 1 Minute abdampfen, das Reagensglas kurz an die Wasserstrahlpumpe schließen und sofort

6 ml Eisenperchloratlösung hinzugeben.

Nach 30 Minuten wurde im Eppendorf-Photometer bei Filter 546 m μ gegen 95 %igen Alkohol in 1 cm Cuvette abgelesen.

Der Leerwert läuft (ohne Wasser im Ansatz) mit.

Als Standard wurde 1,490 mg Triolein $\hat{=}$ 5 μ Val verwandt.

Berechnung:

Extinct.-leer (Standard) : 1,285 μ Val/ml

= Extinct.-leer (Probe) : x μ Val/ml Extract

ml Extract : 1 ml Serum = 1 ml Extract : x ml Serum

ml Serum : μ Val/ml Extract = 1000 ml : x μ Val/ml

Ergebnisse

Die Nüchternwerte der NFS lagen bei adipösen Probanden fast doppelt so hoch wie bei normalgewichtigen Vergleichspersonen. Der Mittelwert aller Nüchternblutbestimmungen betrug in der Gruppe der Adipösen 1073 ± 357 $\mu\text{Val/l}$, bei den Normalgewichtigen dagegen 542 ± 207 $\mu\text{Val/l}$. Das Glycerin war bei der Fettsucht ebenfalls wesentlich erhöht. Im Mittel betrug es bei Adipösen $91,3 \pm 34,5$ $\mu\text{Mol/l}$, bei der Kontrollgruppe $47,3 \pm 22$ $\mu\text{Mol/l}$. Die VFS im Nüchternserum ergaben mit $10,00 \pm 2,23$ mVal/l bei Adipösen nur geringe Konzentrationsunterschiede zu den Werten Normalgewichtiger mit $10,73 \pm 5,86$ mVal/l .

Die Mittelwerte der NFS und des Glycerins zu den oben beschriebenen Abnahmezeiten nach Tolbutamid- bzw. Glucosegabe sind aus den Abb. 1-4 zu ersehen. Die in Säulenform aufgetragenen Werte lassen einen Abfall und nachfolgenden Wiederanstieg der Metaboliten erkennen. Dabei spielen sich die Konzentrationsänderungen bei der Fettsucht während des gesamten Versuchsablaufs durchwegs auf einem höheren Niveau ab als in der Gruppe der Kontrollpersonen. Auch sind diese Konzentrationsänderungen bei Adipösen ausgeprägter als bei Normalpersonen. Der stärkere Abfall der Metaboliten bei adipösen Personen wirkt sich im Kurvenverlauf als deutliche Annäherung der Werte beider Gruppen aus.

Die Differenzen der Nüchternwerte der adipösen und normalgewichtigen Personen sowie die maximalen Differenzen der Werte innerhalb einer Versuchsanordnung und Personengruppe waren sowohl für die NFS als auch für das Glycerin signifikant ($p < 0,001$).

Absolutwerte der NFS im Serum nach Tolbutamid

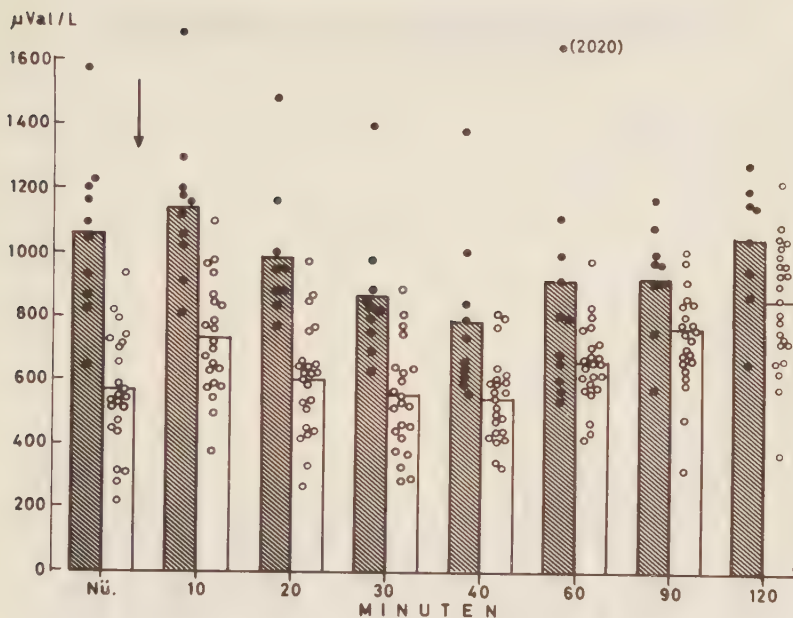


Abb. 1: Das Verhalten der NFS im Serum nach Tolbutamidgabe.

(Schraffiert: Adipositas
hell: Vergleichspersonen
Pfeil: Zeitpunkt der Tolbutamidgabe)

Absolutwerte der NFS im Serum nach Glucose

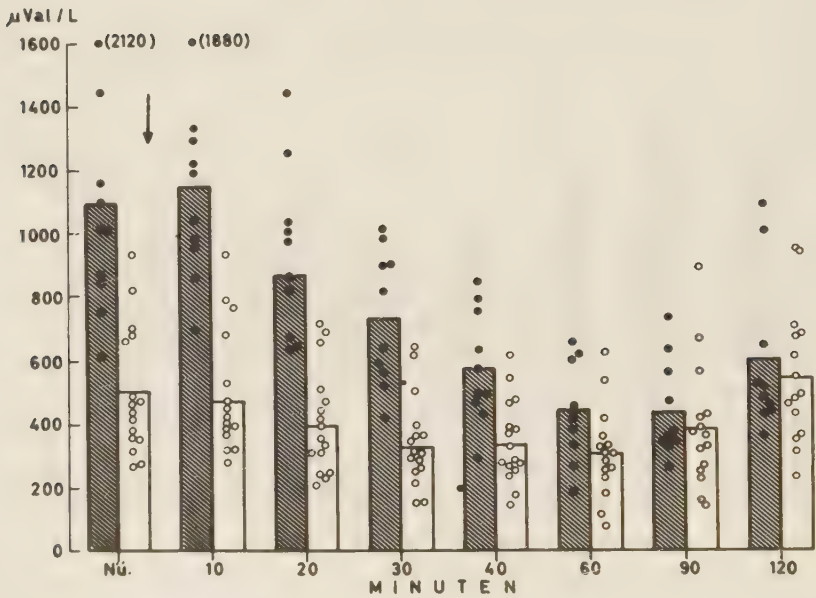


Abb. 2: Das Verhalten der NFS im Serum nach Glucosegabe.

(Schraffiert: Adipositas
hell: Vergleichsperson
Pfeil: Zeitpunkt der Glucosegabe)

Glycerin Absolutwerte im Serum nach Tolbutamid

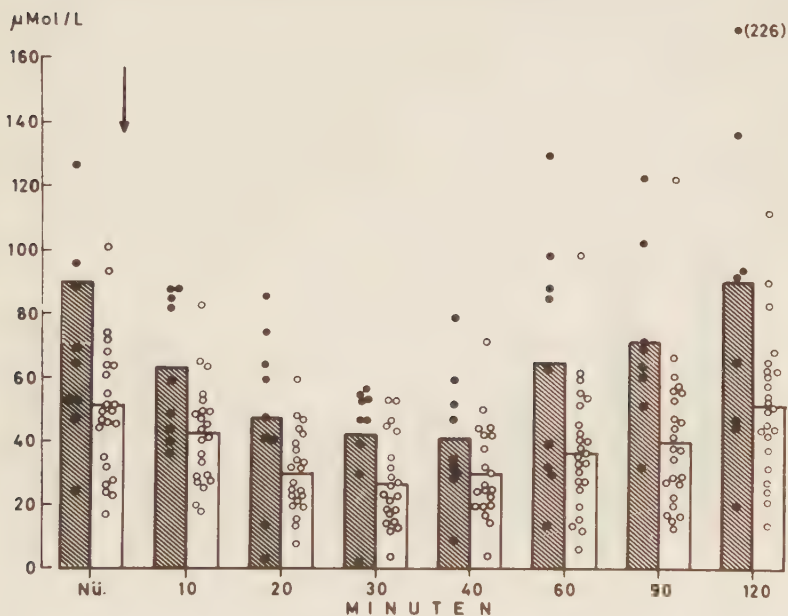


Abb. 3: Das Verhalten des Glycerins im Serum nach Tolbutamidgabe
 (Schraffiert: Adipositas
 hell: Vergleichspersonen
 Pfeil: Zeitpunkt der Tolbutamidgabe)

Glycerin Absolutwerte im Serum nach Glucose

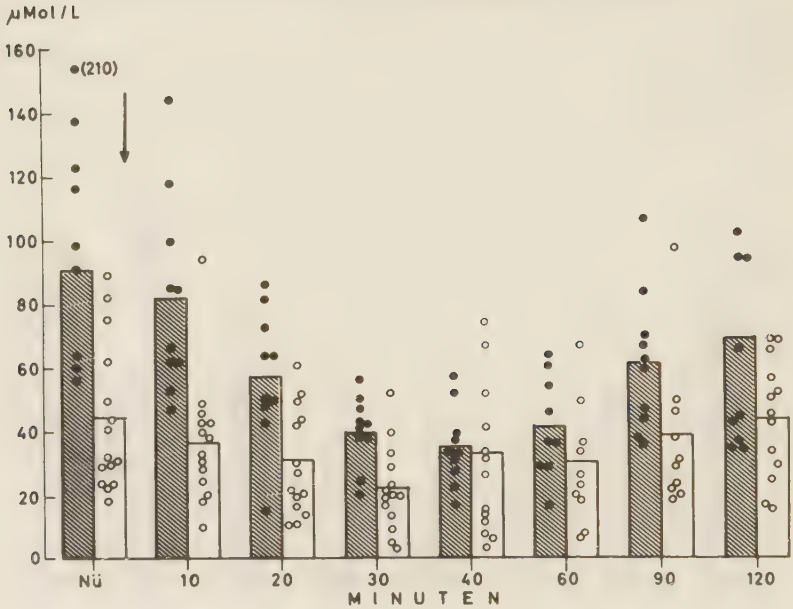


Abb. 4: Das Verhalten des Glycerins im Serum nach Glucosegabe.

(Schraffiert: Adipositas
hell: Vergleichspersonen
Pfeil: Zeitpunkt der Glucosegabe)

Zur besseren Differenzierung des Verhaltens der NFS- und Glycerinwerte bei adipösen und normalgewichtigen Personen wurden die Ergebnisse nach Tolbutamid- bzw. Glukosebelastung als Abweichung vom Ausgangswert berechnet und graphisch dargestellt (Abb. 5 und 6). Man erkennt hierdurch deutlicher das unterschiedliche Verhalten der Metaboliten bei beiden Versuchsgruppen. Die NFS fielen nach Glukose wesentlich stärker ab als nach Tolbutamidgabe. Der maximale Abfall der NFS war unter Tolbutamid bei beiden Gruppen nach 40 Minuten zu finden. Während bei den normalgewichtigen Versuchspersonen bald darauf der Ausgangswert wieder erreicht und bis Versuchsende unter kontinuierlichem Anstieg der NFS deutlich überschritten wurde, erreichten die NFS-Werte in der Gruppe der Adipösen erst zu Versuchsende wieder ihren Ausgangswert.

Nach Glukosegabe fielen die NFS bei Kontrollpersonen bis zur 60. Minute ab, stiegen dann wieder an und erreichten kurz vor Ende des Versuchs den Ausgangswert. Bei den Adipösen war der stärkste Abfall nach Glukose zwischen 60 und 90 Minuten zu beobachten. Dann erst setzte der Wiederanstieg der NFS ein.

Während die NFS bei beiden Versuchsgruppen 10 Minuten nach Injektion einen leichten, unspezifischen Anstieg erkennen ließen, fielen die Glycerinwerte jeweils sofort ab. Auch hier zeigte sich bei der Fettsucht ein stärkerer Abfall als bei Kontrollpersonen. Im Gegensatz zu den NFS war der Glycerinabfall nicht wesentlich verschieden in der Tolbutamid- und Glukosebelastung.

Die Glycerinwerte der Normalgewichtigen sanken mit 20 bis 25 $\mu\text{mol/l}$ nach Tolbutamid- und Glukosegaben etwa gleich stark ab. Bei Adipösen ließ der Abfall des Glycerins mit 50 bis 55 $\mu\text{mol/l}$ ebenfalls keinen deutlichen Unterschied zwischen der Tolbutamid- und Glukosebelastung erkennen. Das Glycerin stieg ebenso wie die NFS im weiteren Versuchsverlauf wieder an, überschritt jedoch nie den Ausgangswert.

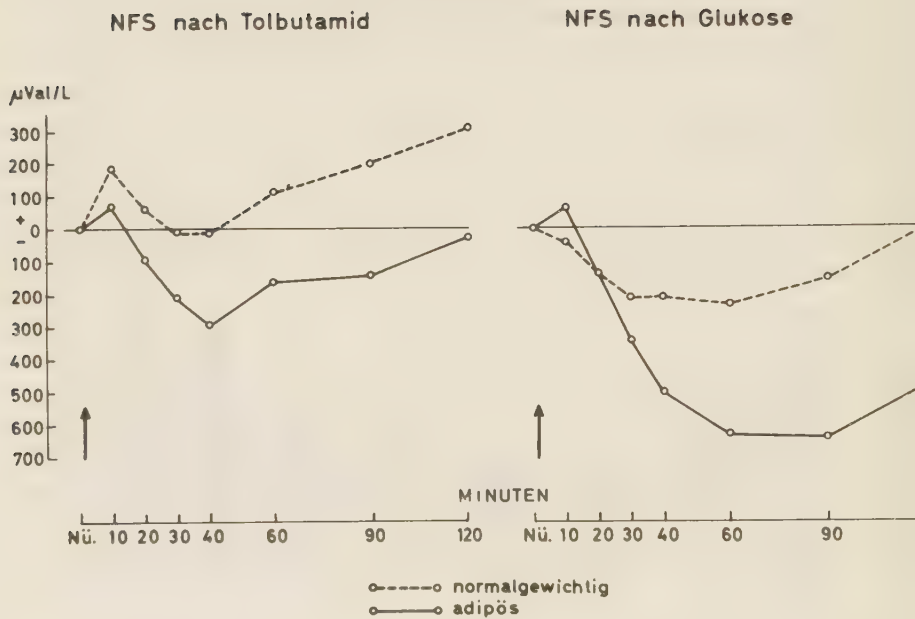


Abb. 5: Das Verhalten der NFS nach Tolbutamid- und Glucosegabe.

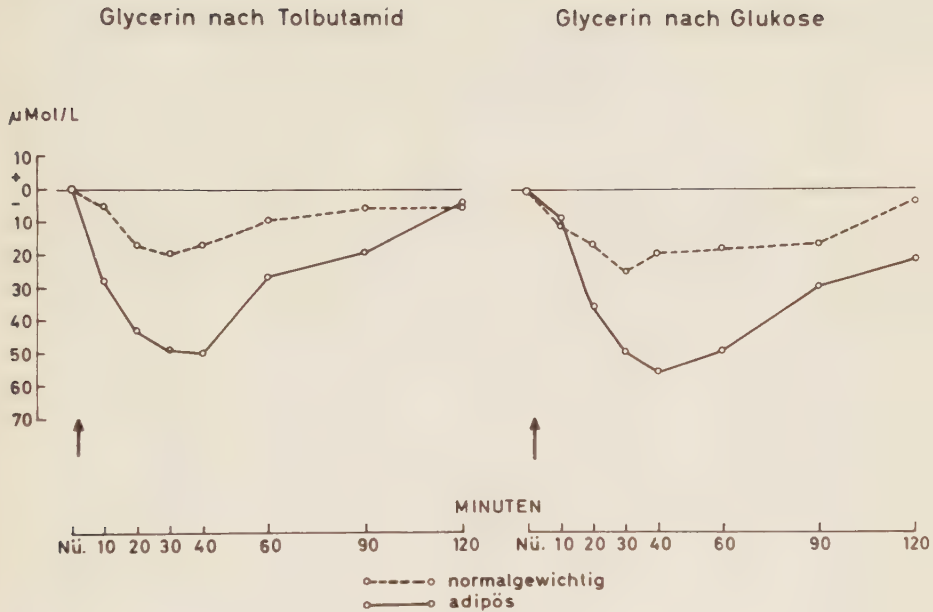


Abb. 6: Das Verhalten des Glycerins im Serum nach Tolbutamid- und Glucosegabe.

Die VFS fielen zu Versuchsbeginn bei beiden Gruppen sowohl nach Tolbutamid als auch nach Glukose ab und zeigten im weiteren Verlauf nur uncharakteristische, nicht signifikante Schwankungen.

Nichtveresterte Fettsäuren / μ Val/l
(Mittelwerte)

	R a s t i n o n		G l u k o s e	
	Adip.	Norm.	Adip.	Norm.gew.
Nücht.	1073,0	542,0	1073,0	542,0
10'	1142,7	727,3	1145,1	501,8
20'	982,7	593,6	933,1	406,4
30'	803,4	537,2	731,0	340,8
40'	782,2	540,3	575,4	342,5
60'	914,3	654,0	443,9	306,5
90'	925,7	743,5	436,3	382,4
120'	1048,3	852,0	592,4	545,2
Nücht.	0,0	0,0	0,0	0,0
10'	+ 69,7	+ 185,3	+ 72,1	-40,2
20'	- 90,2	+ 61,6	-139,9	-135,6
30'	-209,6	- 4,8	-342,0	-210,1
40'	-290,8	- 1,7	-497,6	-199,4
60'	-158,7	+ 112,0	-629,1	-235,5
90'	-147,2	+ 201,47	-636,6	-159,5
120'	- 24,6	+ 310,0	-480,6	- 3,2

Glycerin, $\mu\text{mol/l}$

(Mittelwerte)

	R a s t i n o n		G l u k o s e	
	Adip.	Norm.	Adip.	Norm.gew.
Nücht.	91,36	47,0	91,36	47,30
10'	69,33	42,27	82,25	36,90
20'	47,64	30,22	55,61	30,08
30'	42,34	26,97	39,86	21,75
40'	41,17	30,52	35,16	29,38
60'	64,64	38,10	41,23	28,72
90'	71,82	41,07	61,19	30,15
120'	90,91	52,43	68,81	43,30
Nücht.	0,0	0,0	0,0	0,0
10'	- 28,11	- 5,0	- 9,0	- 10,4
20'	- 43,72	- 17,1	- 35,7	- 17,3
30'	- 49,02	- 20,4	- 51,6	- 25,6
40'	- 50,19	- 16,8	- 56,1	- 17,9
60'	- 26,72	- 9,2	- 50,1	- 18,6
90'	- 19,54	- 6,3	- 30,1	- 17,2
120'	- 4,5	- 5,1	- 22,5	- 4,0

Veresterte Fettsäuren mVal/l

(Mittelwerte)

	R a s t i n o n		G l u k o s e	
	Adip.	Norm.	Adip.	Norm.
Nücht.	10007	10757	10007	10757
10'	9167	10080	8853	9654
20'	9397	10500	8995	9895
30'	9917	10151	8864	9927
40'	9618	10354	9045	10012
60'	9435	9650	9215	9489
90'	9622	10285	9202	9461
120'	9987	10152	9265	9728

Veresterte Fettsäuren mVal/l

(Mittelwert) ~

	R a s t i n o n		G l u k o s e	
	Adip.	Norm.	Adip.	Norm.gew.
Nücht.	0,0	0,0	0,0	0,0
10'	- 1144	- 1103	- 840	- 677
20'	- 1012	- 862	- 610	- 257
30'	- 1143	- 830	- 90	- 606
40'	- 962	- 745	- 389	- 403
60'	- 792	- 1268	- 572	-1104
90'	- 805	- 1296	- 345	- 472
120'	- 742	- 1029	- 20	- 605

Diskussion

Wie bereits oben zitiert, bestehen sowohl in vivo als auch in vitro enge Wechselbeziehungen zwischen den NFS und der Glukose. Am isolierten Fettgewebe nicht diabetischer Versuchstiere vermindert Glukosezusatz zum Inkubationsansatz die NFS-Konzentration im Medium. Insulin hat die gleiche Wirkung und potenziert den Glukoseeffekt (28-35). Beim Menschen konnte unter protrahiertem Fasten und relativem Glukosemangel regelmäßig ein Anstieg der NFS beobachtet werden (15, 36). Glukosegaben führten stets zu einer Abnahme der NFS-Konzentration (15, 37). Bei Patienten mit einem nicht vorbehandelten Diabetes mellitus, die trotz erhöhter Blutzuckerwerte wegen der bestehenden Glukoseverwertungsstörung einen intrazellulären Glukosemangel haben, fanden sich ebenfalls erhöhte NFS-Werte im Serum (32-40). Es ergab sich, daß Glukose unter Einwirkung von Insulin die Neubildung von Fettsäuren und die Fettsynthese im Fettgewebe fördert.

Der in den Versuchen beschriebene Abfall der NFS und des Glycerins nach Glukosezufuhr deckt sich mit den Befunden anderer Autoren (41, 42). BIERMANN und Mitarb. (43) beobachteten bei 4 Stoffwechselgesunden, unter Berücksichtigung der Relation Körpergröße zu Gewicht, jedoch offenbar nicht ausgewählter Versuchspersonen, nach intravenöser Tolbutamidbelastung bis zur 40. Minute nach Versuchsbeginn einen gleichsinnigen Abfall von Glukose und NFS und einen anschließenden Wiederanstieg im Serum. Untersuchungen, bei denen fettsüchtigen Personen neben Glukose auch Tolbutamid oder eine andere B-zytotrope Substanz gegeben wurde, sind uns bis heute nicht bekannt.

NFS und Glycerin im Serum von normalgewichtigen und adipösen Probanden zeigten sowohl nach Tolbutamid- als auch nach Glukosezufuhr ein etwa gleichsinniges Verhalten, nämlich in beiden Gruppen einen regelmäßigen Abfall und nachfolgenden Wiederanstieg. Im Prinzip scheinen die Regulationsmechanismen bei Adipösen und Normalgewichtigen gleichartig abzu-
laufen. Nur zeigten die NFS- und Glycerinkonzentrationen bei der Fettsucht höhere Werte. Setzt man den Kurvenverlauf der genannten Metaboliten zum Ausgangswert in Beziehung, dann fällt die Abnahme bei der Fettsucht besonders deutlich auf gegenüber Normalgewichtigen. Dabei fanden sich charakteristische Unterschiede, die mehrere Schlußfolgerungen erlauben.

Vergleicht man zunächst (Abb. 5) das Verhalten der NFS von Kontrollpersonen nach Tolbutamid und Glukose, so erkennt man einen erheblich stärkeren Abfall der NFS nach Glukosezufuhr. Im Vergleich zu Tolbutamid scheint Glukose erheblich wirksamer zu sein. Ein gleiches Verhalten zeigt der Kurvenverlauf bei der Fettsucht. Unabhängig von der allgemein stärkeren Senkung der NFS bei dieser Gruppe fallen auch hier die Werte nach Glukose tiefer ab als nach Tolbutamid

Dieses unterschiedliche Verhalten dürfte mit dem verschiedenartigen Verlauf der Blutzuckerkurve bei beiden Versuchsanordnungen zusammenhängen. Bekannt ist der nach Tolbutamid durch endogene Insulinsekretion einsetzende Blutzuckerabfall, der bei Gesunden nach etwa 30 bis 40 Minuten sein Maximum erreicht und von einem Wiederanstieg gefolgt wird (44). Nach intravenöser Glukoseinjektion fällt der erhöhte Blutzucker wieder auf den Ausgangswert ab.

In früheren Untersuchungen haben BOTTERMANN et al. gezeigt (22, 23), daß die Insulinsekretion nach Glukose- und Tolbutamidgaben etwa gleich groß ist. Das beobachtete unterschiedliche Verhalten der NFS nach Zufuhr dieser beiden Substanzen kann demnach nicht mit einer verschiedenen hohen Insulinsekretion erklärt werden, sondern muß auf die beiden unterschiedlich hohen Glukosekonzentrationen der Versuchsanordnungen zurückzuführen sein.

Analog der vorher zitierten in vitro Versuche könnte man die Veränderungen nach Tolbutamid als reinen Insulineffekt, die nach Glukose als kombinierten Insulin-Glukose-Effekt deuten. Nach Tolbutamidgabe wird der Zeitpunkt, zu dem die durch Insulin stimulierte Lipogenese infolge Glukosemangels und einsetzender Gegenregulation verlangsamt wird, wesentlich früher erreicht als nach Glukosegabe. So wären die unterschiedlichen NFS-Werte nach Tolbutamid bzw. Glukose durch den verschiedenartigen Blutzuckerverlauf in beiden Versuchsanordnungen am ehesten verständlich.

Anders liegen die Verhältnisse, wenn man das differente Verhalten von adipösen und Normalpersonen einmal nach Tolbutamid und einmal nach Glukose betrachtet. Sowohl nach Tolbutamid als auch nach Glukose zeigen Fettsüchtige einen stärkeren Abfall der NFS und des Glycerins als die Kontrollpersonen (Abb. 5 und 6), (Tabellenwerte).

In der Versuchsanordnung mit Tolbutamid bzw. Glukose stimmen die Blutzuckerwerte beider Gruppen etwa überein. Different sind jedoch die Insulinaktivitäten, die bei Adipösen wesentlich stärker als bei Normalgewichtigen ansteigen (45, 22, 23, 46, 47). Es liegt nahe, zu vermuten, daß der beobachtete stärkere Abfall der NFS und des Glycerins bei der Fettsucht von der vermehrten Insulinsekretion abhängig ist. Hierdurch würde die glukoseunabhängige, antilipolytische Wirkung des Insulins eine zwanglose Erklärung finden.

Für einen antilipolytischen Effekt des Insulins spricht besonders das Verhalten des Glycerins. Im Gegensatz zu den NFS fällt Glycerin nach Tolbutamid und Glukose in den beiden Versuchsgruppen etwa gleich stark ab. Wegen des Mangels an Glycerokinase im Fettgewebe kann das bei der Triglyceridhydrolyse freigesetzte Glycerin im Gegensatz zu den NFS nicht mehr zur Resynthese von Fett verwendet werden und wird in die Blutbahn abgegeben. Der etwa übereinstimmende Kurvenverlauf des Glycerins nach Tolbutamid- und Glukosezufuhr spricht für eine etwa gleichstarke Triglyceridhydrolyse bzw. Hemmung dieser Lipolyse. Die durch Tolbutamid oder Glukose stimulierte, quantitativ etwa gleiche Insulinsekretion bewirkt eine ebenfalls gleich starke Hemmung der Lipolyse und damit etwa übereinstimmenden Abfall der Serumglycerinwerte.

Die antilipolytische Wirkung von Insulin wurde mehrfach vermutet und durch in vitro Versuche am isolierten Rattenfettgewebe bestätigt (48, 49, 50). Sie scheint auf Grund der hier beschriebenen Ergebnisse ebenfalls für den Menschen zuzutreffen. Anhaltspunkte für eine raschere Verwertung der Fettstoffwechselmetaboliten unter Insulineinwirkung in Muskulatur, Leber, Niere oder anderen Organen liegen soweit bekannt bisher nicht vor.

RANDLE und Mitarb. (51) stellen die nicht veresterten Fettsäuren und ihre Wechselwirkung auf die Glukose in den Mittelpunkt ihrer Betrachtungen und sprechen von einem sogenannten Glukose-Fettsäure-Cyclus. Danach hemmen hohe NFS-Konzentrationen die Insulinwirksamkeit an der Muskulatur bzw. den Membrantransport und den intermediären Abbau von Glukose. Ähnliche Befunde konnten kürzlich für den Herzmuskel erbracht werden (52). SHAFRIR und Mitarb. (53) beobachteten bei einer bestimmten Diabetikergruppe einen auffallend raschen Abfall der NFS nach oraler Glukosebelastung bei gleichzeitig verminderter Glukosetoleranz und erhöhten Insulinwerten im Serum. Auch diese Autoren nehmen eine herabgesetzte Insulinempfindlichkeit der Muskulatur bei normaler Ansprechbarkeit des Fettgewebes an.

Wenn auch die glukoseutilisierende Wirkung des Insulins bei der Fettsucht abgeschwächt zu sein scheint, so scheint doch die antilipolytische Wirkung von Insulin bei ihr erhalten zu bleiben. Ihr sollte man bei der pathophysiologischen Betrachtung der Fettsucht Beachtung schenken. Ob dieser antilipolytische Effekt des Insulins beim manifesten Diabetes mellitus ebenfalls verändert ist, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Weiterhin bleibt die Frage nach der Ursache der erhöhten Fettstoffwechselmetaboliten bei der Fettsucht zu diskutieren. Offenbar scheint die Lipolyse bei der Adipositas gesteigert zu sein (54). Der Einfluß lipolytisch wirksamer Stoffe oder Hormone auf den Fettstoffwechsel bei der Fettsucht wäre in weiteren Untersuchungen zu berücksichtigen.

Zusammenfassung

Es wurde das Verhalten der nicht veresterten Fettsäuren, des freien Glycerins und der veresterten Fettsäuren im Serum über-, und normalgewichtiger Personen nach intravenösen Belastungen mit den B-zytotropen Substanzen Tolbutamid und Glukose untersucht. Bei der Fettsucht fand sich im Nüchternserum eine doppelt so hohe Fettsäure- und Glycerinkonzentration gegenüber normalgewichtigen Kontrollpersonen. Die veresterten Fettsäuren dagegen zeigten in beiden Gruppen keinen Unterschied.

Nach Tolbutamid- und Glukosegabe kam es zu einem Abfall der Metabolitkonzentrationen mit nachfolgendem Anstieg der nicht veresterten Fettsäuren und des Glycerins während des 2stündigen Versuchsverlaufs. Dabei nahmen die nicht veresterten Fettsäuren und das Glycerin bei Fettsüchtigen relativ stärker ab als bei Normalgewichtigen.

Dieses Verhalten wird auf die vermehrte Insulinsekretion bei der Adipositas zurückgeführt.

Die unterschiedlichen Konzentrationsänderungen von nicht veresterten Fettsäuren und Glycerin bei verschiedener Versuchsanordnung dürften Folge des Glukose-abhängigen, lipogenetischen und gleichzeitig des Glukose-unabhängigen, antilipolytischen Effekts des Insulins sein.

Die Bedeutung der antilipolytischen Wirksamkeit von Insulin wird unter dem metabolischen Aspekt der Fettsucht diskutiert.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- 1) Jeanrenaud, B.: Dynamic Aspects of Adipose Tissue Metabolism: A Review
Metabolism 10, (1961), 535
- 2) Wertheimer, E. and E. Shafrir: Influence of Hormones on Adipose Tissue as a Center of Fat Metabolism
Recent Prog. Hormone Res. 16, (1960), 467
- 3) Wieland, O.: Wechselbeziehungen zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel und ihre Störungen
8. Colloquium der Gesellschaft für physiologische Chemie 1957
Mosbach, 86
- 4) Ashmore, J., G.F. Cahill jr., and A.B. Hastings: Effect of Hormones on Alternate Pathways of Glucose Utilization in Isolated Tissues
Recent Progr. Hormone Res. 16, (1960), 547
- 5) Armstrong, D.T., R. Steele, N. Altzuler, A. Dunn, J.S. Bishop and R.C. de Bodo: Plasma Free Fatty Acid Turnover during Insulin-induced Hypoglycemia
Amer. J. Physiol. 201, (1961), 535
- 6) Winegrad, A.I. and A.E. Renold: Studies on Rat Adipose Tissue in Vitro. I. Effects of Insulin on the Metabolism of Glucose, Pyruvate and Azetate
J. Biol. Chem. 233, (1958), 267
- 7) Winegrad, A.I. and A.E. Renold: Studies on Rat Adipose Tissue in Vitro II. Effects of Insulin on the Metabolism of Specifically Labelled Glucose
J. Biol. Chem. 233, (1958), 273
- 8) Jeanrenaud, B., and A.E. Renold: Studies on Rat Adipose Tissue in Vitro
J. Biol. Chem. 234, (1959), 3082

- 9) Christophe, J., B. Jeanrenaud, J. Mayer and A.E. Renold: Metabolism in Vitro of Adipose Tissue in Obese Hyperglycemia and Goldthioglucoase-treated Mice
I. Metabolism of Glucose
J. Biol. Chem. 236, (1961), 642
- 10) Dole, V.P.: A Relation between Non-Esterified Fatty Acids in Plasma and the Metabolism of Glucose
J. Clin. Invest. 35, (1956), 150
- 11) Morse, W.I. and R. Mahabir: Changes in Glucose Tolerance and Plasma Free Fatty Acids after Fasting in Obesity
Diabetes 13, (1964), 286
- 12) Opie, L.H. and P.G. Walfish: Plasma Free Fatty Acid Concentrations in Obesity
New England J. of Medicine
268, (1963), 757
- 13) Corvilain, J., A. Champenois, H. Loeb and M. Abramow: Effect of Fasting on Levels of Plasma Nonesterified Fatty Acids in Normal Children, Normal Adults, and Obese Adults
Lancet 1, (1961), 534
- 14) Vadja, B., F.P. Heald and J. Mayer: Intravenous Glucose Tolerance in Obese Adolescents
Lancet 1, (1964), 902
- 15) Eymer, K.P., K. Schwarz and K.F. Weinges: Das Verhalten der veresterten und nichtveresterten Fettsäuren im Serum unter dem Einfluß von Glukagon und Insulin beim Menschen
Klin. Wschr. 39, (1961), 631
- 16) Schwarz, K., K.P. Eymer, K. Kopetz und K.F. Weinges: Normalwerte des Glycerins im menschlichen Serum und deren Veränderungen nach Arterienol-Injektionen
Klin. Wschr. 39, (1961), 975
- 17) Schwarz, K. und K.F. Weinges: Das Verhalten des Glycerins und der nichtveresterten Fettsäuren im Serum nach Insulin und Glukagon beim Menschen
4^e Congrès de la Fédération internationale du Diabète, S. 148 (1961)

- 18) Weinges, K.F., K. Schwarz, P. Eymer und K. Kopetz:
Der Einfluß von STH, ACTH, Adrenalin
und Cortisol auf die Produktion von
nicht veresterten Fettsäuren und
Glycerin vom Fettgewebe in vitro
8. Symp. d. Dtsch. Ges. f. Endokrino-
logie, S. 382 (1961)
- 19) Schwarz, K., K.F. Weinges, K.P. Eymer und K. Kopetz:
Über die fettmobilisierende Wirkung
von menschlichem STH, Adrenalin
und ACTH beim Menschen
8. Symp. d. Dtsch. Ges. f. Endokrino-
logie, S. 393 (1961)
- 20) Eymer, K.P., K. Schwarz und K.F. Weinges:
Über das Verhalten der unveresterten
Fettsäuren und des Glycerins im
Hungerzustand, nach Glucose- und
Fruktosegaben
Verh. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med.
67, (1961), 699
- 21) Schwarz, K., K. Kopetz, K.P. Eymer und P. Bottermann:
Zur Frage der Fettmobilisation durch
Hormone
Verhandlungen d. Dtsch. Ges. f. inn.
Medizin 69, (1963), 411
- 22) Bottermann, P., K. Schwarz und K. Kopetz:
Vergleichende Untersuchungen über das
Verhalten der insulinähnlichen Akti-
vität im Serum beim Cushing-Syndrom
und bei der Fettsucht
11. Symp. d. Dtsch. Ges. f. Endo-
krinologie, (1964), S. 161
- 23) Bottermann, P., K. Schwarz und K. Kopetz:
Über das Verhalten der insulinähnli-
chen Aktivität im Serum bei der
Fettsucht
Dtsch. Med. Wschr. 90, (1965), 917
- 24) Dole, V.P., and
H. Meinertz: Microdetermination of Long-chain
Fatty Acids in Plasma and Tissues
J. of Bio. Chem. 235, (1960), 2595
- 25) Wieland, O.: Eine encymatische Methode zur Bestim-
mung von Glycerin
Biochem. Zschr. 329, (1957), 313
- 26) Kreutz, F.H.: Encymatische Glycerinbestimmung
Klin. Wschr. 40, (1962), 362

- 27) Rapport, M.M. and N. Alonzo: Photometric Determination of Fatty Acid Ester Groups in Phospholipides J. of Biol. Chem. 217, (1955), 193
- 28) Hugget, A.St.G. and D.A. Nixon: Encymic Determination of Blood Glucose Biochem. J. 66, (1957), 12
- 29) Unger, R.H. and L.L. Madison: Comparisons of Response to Intravenously Administered Sodium Tolbutamide in Mild Diabetic and Nondiabetic Subjects J. Clin. Invest. 37, (1958), 627
- 30) Gordon, R.S. jr. and A. Cherkes: Unesterified Fatty Acids in Human Blood Plasma J. Clin. Invest. 35, (1956), 206
- 31) Raben, M.S. and C.H. Hollenberg: Effect of Glucose and Insulin on the Esterification of Fatty Acids by Isolated Adipose Tissue J. Clin. Invest. 39, (1960), 435
- 32) Cahill, G.F. jr., B. Jeanrenaud, B. Leboeuf and A.E. Renold: Effects of Insulin on Adipose Tissue Ann. N.Y. Acad. Sci. 82, (1959), 403
- 33) Cahill, G.F. jr., B. Leboeuf and R.B. Flinn: Studies on Rat Adipose Tissue in Vitro. VI. Effect of Epinephrine on Glucose Metabolism J. Biol. Chem. 235, (1960), 1246
- 34) Lynn, W.S., R.M. MacLeod and R.H. Brown: Effects of Epinephrine, Insulin and Corticotrophin on the Metabolism of Rat Adipose Tissue J. Biol. Chem. 235, (1960), 1904
- 35) Vaughan, M.: Effect of Hormones on Glucose Metabolism in Adipose Tissue J. Biol. Chem. 236, (1961), 2196
- 36) Dole, V.P., E.L. Bierman and T.N. Roberts: Plasma NEFA as an Index of Carbohydrate Utilization J. Clin. Invest. 36, (1957), 884
- 37) Lick, R.F. und W. Hart: Gleichzeitige Glukose- und Fettbelastung und deren Einfluß auf die Serumkonzentration unveresterter Fettsäuren Medizin. Klinik 59, (1964), 1374

- 38) Werk, E.E. jr. and H.C. Knowles jr.: The Blood Ketone and Plasma Free Fatty Acid Concentration in Diabetic and Normal Subjects
Diabetes 10, (1961), 22
- 39) Carlson, L.A. and J. Östman: In Vitro Studies on the Glucose Uptake and Fatty Acid Metabolism of Human Adipose Tissue in Diabetes Mellitus
Acta Med. Scand. 174, (1963), 215
- 40) Munkner, C.: Fasting Concentrations of Nonesterified Fatty Acids in Diabetic and Nondiabetic Plasma and Diurnal Variations in Normal Subjects
Scand. J. of Clin. and Lab. Invest. 11, (1959), 388
- 41) Jahnke, K., F.A. Gries, H. Wallenfels und H. Schulte: Verhalten von Metaboliten des Fettstoffwechsels im Serum adipöser und nichtadipöser Personen unter Grundumsatzbedingungen
Klin. Wschr. 42, (1964), 1016
- 42) Zimmer, G., F.A. Gries und K. Jahnke: Das Verhalten von Metaboliten des Fettstoffwechsels im Serum adipöser und nichtadipöser Personen bei oraler Kohlehydratzufuhr und kurzfristiger Nahrungskarenz
Klin. Wschr. 42, (1964), 1020
- 43) Bierman, E.L., T.N. Roberts and V.P. Dole: Effect of Tolbutamid (Orinase) on Plasma Non-Esterified Fatty Acids
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 95, (1957), 437
- 44) Unger, R.H. and L.L. Madison: Comparison of Response to Intravenously Administered Sodium Tolbutamide in Mild Diabetic and Nondiabetic Subjects
J. Clin. Invest. 37, (1958), 627
- 45) Karam, J.H., G.M. Grodsky and P.H. Forsham: Excessive Insulin Response to Glucose in Obese Subjects as Measured by Immunochemical Assay
Diabetes 12, (1963), 197
- 46) Daweke, H., H. van Landeghem, I. Bach, H. Zimmermann und A. Breitbach: Bestimmung der insulinähnlichen Aktivität und der physiologischen Indulinreserve bei schwerer Adipositas
Klin. Wschr. 43, (1965), 185

- 47) Daweke, H., H. van Landeghem, W. Winkelmann und I. Bach:
Der Einfluß der Adipositas auf die insulinähnliche Aktivität und physiologische Insulinreserve beim Altersdiabetes
Klin. Wschr. 43, (1965), 190
- 48) Tarant, M.E., R. Mahler and J. Ashmore:
Studies in Experimental Diabetes
IV. Free Fatty Acid Mobilization
J. Biol. Chem. 239, (1964), 1714
- 49) Mahler, R., S. Stafford, M.E. Tarant and J. Ashmore:
The Effect of Insulin on Lipolysis
Diabetes 13, (1964), 297
- 50) Froesch, E.R., H. Bürgi, P. Bally and A. Labhart:
Insulin Induced Inhibition of Adipose Tissue Lipolysis
Metabolic Unit. Dept. of Medicine, Univ. of Zürich
- 51) Randle, P.J., P.B. Garland, C.N. Hales and E.A. Newsholme:
The Glucose Fatty-Acid Cycle its Role in Insulin Sensitivity and the Metabolic Disturbances of Diabetes Mellitus
Lancet I, (1963), 785
- 52) Delorme, M.:
Hemmung der Insulinwirkung durch die freien Fettsäuren beim Hund
Klin. Wschr. 43, (1965), 729
- 53) Shafrir, E. and A. Gutman:
Patterns of Decrease of Free Fatty Acids during Glucose Tolerance Tests
Diabetes 14, (1965), 71
- 54) Gries, F.A., S. Potthof and K. Jahnke:
Effects of Insulin on the Metabolism of Triglycerides
Fifth Congress of the International Diabetes Federation, 1964, Toronto

Herrn Dr. K. Schwarz danke ich für die Überlassung des Themas und für die großzügigen Arbeitsmöglichkeiten im Labor. Besonders bin ich Herrn Dr. Schwarz für sein stetes Entgegenkommen mit Anregungen zur Abfassung der Arbeit dankbar. Desgleichen danke ich Herrn Dr. Bottermann für seine stete Bereitschaft zur Unterstützung in der praktischen Durchführung wie Bereitstellung der Probanden usw.

Den Assistentinnen des Labors verdanke ich eine gute Einarbeitung in die chemischen Untersuchungsmethoden.

Lebenslauf

Am 10. Juni 1929 wurde ich als Tochter des
Rudolf Schulze-Sölde und seiner Ehefrau Erika,
geb. v. Gustedt in Hannover geboren. Nach dem
Abitur 1948 studierte ich 4 Semester Musik.
Ich arbeitete als medizinisch-technische Assisten-
tin und begann 1960 mit dem Medizin-Studium.
In Göttingen machte ich das Physikum und studierte
die klinischen Semester in München, wo ich am
17.2.66 das Staatsexamen beendete.

